甲状腺未分化癌靶向治疗研究进展

钱晨宏^{1,2}, 蒋烈浩^{2,3}, 许世莹^{2,4}, 王佳峰^{2,3}, 谭卓^{2,3}, 忻莹^{2,3}, 葛明华^{1,2,3}

1. 蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233030
2. 杭州医学院附属人民医院 浙江省人民医院耳鼻咽喉-头颈外科中心头颈外科, 浙江 杭州 310014
3. 浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验室, 浙江 杭州 310014
4. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053

[摘要] 甲状腺未分化癌(ATC)是一种恶性程度高、侵袭性强的甲状腺恶性肿瘤,发病迅速,预后差,目前尚缺乏有效治疗手段。分子靶向治疗为ATC治疗提供了一种新思路。酪氨酸激酶抑制剂乐伐替尼在治疗ATC患者临床试验中疗效良好;鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(BRAF)基因抑制剂达拉非尼联合曲美替尼治疗BRAF^{V600E}阳性ATC患者的有效性已在临床试验中得到证实,2021年美国国家综合癌症网络甲状腺癌临床实践指南中提出达拉非尼联合曲美替尼可作为治疗BRAF^{V600E}阳性ATC患者治疗的首选方式;免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗应用于高肿瘤突变负荷甲状腺癌治疗,可作为程序性死亡蛋白1高表达ATC患者的首选方式;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂、靶向内皮生长因子受体的单克隆抗体西妥昔单抗及新型血管阻断剂康布瑞汀磷酸二钠仍处于临床研究阶段。本文综述了目前ATC靶向药物治疗的研究进展。

[关键词] 甲状腺未分化癌;靶向治疗;免疫治疗;临床治疗;综述

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Advances in targeted therapy for anaplastic thyroid carcinoma

QIAN Chenhong^{1,2}, JIANG Liehao^{2,3}, XU Shiying^{2,4}, WANG Jiafeng^{2,3}, TAN Zhuo^{2,3}, XIN Ying^{2,3}, GE Minghua^{1,2,3} (1. Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui Province, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Center of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China; 3. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Endocrine Gland Diseases, Hangzhou 310014,

收稿日期:2021-08-25 接受日期:2021-10-24

基金项目:国家自然科学基金(81872170);区域创新发展联合基金(U20A20382);浙江省医学会临床科研基金(2017ZYCA03)

第一作者:钱晨宏,住院医师,主要从事甲状腺肿瘤的诊治研究;E-mail:qianchenhong0818@163.com;https://orcid.org/0000-0002-5071-1738

通信作者:葛明华,主任医师,教授,博士生导师,主要从事头颈部及甲状腺疾病研究;E-mail:geminghua@hmc.edu.cn;https://orcid.org/0000-0001-6726-6418

China; 4. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Corresponding author: GE Minghua, E-mail: geminghua@hmc.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-6726-6418>

[**Abstract**] Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is a highly malignant and aggressive thyroid malignancy with rapid onset and poor prognosis. There is no effective treatment for ATC yet. Molecular targeted therapy provides a new idea for ATC treatment. Tyrosine kinase inhibitor lenvatinib has potential in treating ATC patients with favorable efficacy in clinical trials. The effectiveness of the v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1 (BRAF) gene inhibitor dabrafenib in combination with trametinib for the treatment of $BRAF^{V600E}$ positive ATC patients has been demonstrated in clinical trials. The NCCN clinical practice guidelines in oncology has proposed dabrafenib in combination with trametinib as the preferred modality for the treatment of patients with $BRAF^{V600E}$ positive ATC. The immune checkpoint inhibitor pembrolizumab can be applied to treat thyroid cancer with high tumor mutational load and may be considered as the preferred modality for the treatment of ATC patients with high programmed death ligand-1 expression. The mammalian target of rapamycin pathway inhibitors, peroxisome proliferators-activated receptor γ agonists, endothelial growth factor receptors-targeting monoclonal antibody cetuximab and novel vascular blocker fosbretabulin are still in the clinical research stage, which are expected to provide new directions for the development of novel targeted drugs. This article reviews the current research progress on targeted drugs for the treatment of ATC.

[**Key words**] Anaplastic thyroid carcinoma; Targeted therapy; Immunotherapy; Clinical treatment; Review

[**缩略语**] 甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC); 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN); 断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病病毒(breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus, BCR-ABL); 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1, BRAF); 血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR); 血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR); *N*-羟基-7-(2-萘硫基)庚烷酰胺 [*N*-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptanamide, HNHA]; 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR); 内皮生长因子受体(endothelial growth factor receptor, EGFR); 磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K); 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL); 程序性死亡蛋白(programmed death, PD); 程序性死亡蛋白配体(programmed death ligand, PD-L)

ATC是一种恶性程度极高、侵袭性极强的甲状腺恶性肿瘤,仅占甲状腺恶性肿瘤的1%~2%^[1]。ATC患者预后极差,主要表现为颈前肿块

快速增大导致气管受压,20%~50%的患者出现远处转移,中位生存期仅3~6个月^[2]。根据美国NCCN发布的甲状腺癌临床实践指南^[3],患者一旦

确诊为ATC,首先须完善检查,评估全身情况,进行多学科讨论。对于无远处转移的ATC患者,评估手术治疗的可行性,如可行,首选手术治疗,术后行放化疗;如手术无法完全切除,可先行放化疗或评估后行分子靶向新辅助治疗,治疗有效再行手术。对于存在远处转移的患者,可考虑手术治疗、局部病灶放射治疗、全身治疗,以及分子靶向治疗等手段。分子靶向治疗通过针对细胞致癌靶点设计特定靶向药物,特异性结合肿瘤细胞致癌位点,特异性杀伤肿瘤细胞,具有定位准确、针对性强、毒副反应较少等优点,尤其适合晚期患者或无法耐受放化疗的患者。ATC的发生发展涉及多条信号通路,目前已有部分靶向药物应用于ATC治疗。本文对此作一综述,以期为新一代ATC靶向药物的开发提供方向。

1 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂主要通过抑制细胞信号转导来抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。目前针对BCR-ABL融合基因的小分子酪氨酸激酶抑制剂在慢性髓细胞性白血病治疗中取得了成功^[4],抗血管生成药物在非小细胞肺癌治疗中也发挥了临床作用^[5]。从酪氨酸激酶抑制剂入手,开发抗ATC的新药物是未来研究的热点。

1.1 索拉非尼

索拉非尼是一种口服多靶点多激酶抑制剂,靶向BRAF、干细胞生长因子受体c-Kit、RET原癌基因和VEGFR-1/2,可阻断VEGFR-2和PDGFR- β 而阻断肿瘤血管生成,间接抑制肿瘤细胞增殖^[6-7]。Savvides等^[8]纳入20例晚期ATC患者,每日口服索拉非尼400 mg(分2次),其中2例部分缓解,5例病情稳定。但20例患者的中位生存期仅为3.9个月,与康布瑞汀磷酸二钠疗效差异无统计学意义,提示索拉非尼治疗晚期ATC患者疗效有限。Ito等^[9]在日本进行了一项Ⅱ期临床试验,入组10例ATC患者,中位无进展生存期为2.8个月,结果显示,索拉非尼可能对ATC无效。

研究表明,ATC异种移植模型中紫杉醇和索拉非尼联合放射治疗可降低ATC细胞活性,并显著引起细胞凋亡,降低ATC的抗凋亡因子表达,减小肿瘤体积,延长小鼠的生存期^[10]。Yun等^[11]对HNHA、索拉非尼联合放射治疗ATC的协同作用进行了研究,结果显示,HNHA、索拉非尼联合放射

治疗可使半胱氨酸蛋白酶裂解及细胞周期阻滞,从而抑制ATC生长。此外,HNHA、索拉非尼联合放射治疗对ATC的疗效优于单用HNHA或索拉非尼联合放射治疗。因此,HNHA、索拉非尼联合放射治疗可能成为治疗ATC的一种新方法。

1.2 乐伐替尼

乐伐替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,主要作用于VEGFR-1/3、FGFR-1/4、PDGFR- α 、RET和KIT原癌基因,在癌症治疗中具有强大的抗血管生成活性,目前已作为单一或联合靶向药物治疗分化型甲状腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌^[12]。Takahashi等^[13]进行一项乐伐替尼治疗晚期甲状腺癌患者的有效性及安全性的Ⅱ期临床试验。研究结果表明,ATC患者的中位无进展生存期为7.4个月,中位总生存期为10.6个月,在一定程度上延长了患者的生存期。Kim等^[14]对18例韩国ATC确诊患者进行了一项回顾性、单中心研究,所有患者均在接受手术、放射治疗联合化疗后出现进展,患者接受乐伐替尼治疗后中位总生存期为230 d,6个月和1年存活率分别为61.1%和22.2%;3例(16.7%)存活时间超过1年,15例死亡,其中局部病变4例(26.7%),远处转移11例(73.3%);2例(11.1%)肿瘤体积增大9%~10%,其余16例(88.9%)肿瘤体积缩小2%~69%,其中6例(33.3%)肿瘤体积缩小超过50%,提示乐伐替尼可延长进展ATC患者的生存期,并在一定程度上缩小肿瘤体积。Barbaro等^[15]报道了1例74岁Ⅳ期ATC患者,行新辅助治疗后进行全甲状腺切除术,术后予乐伐替尼14 mg/d,局部及远处转移病灶部分缓解甚至完全缓解,并且持续了14个月,后因肿瘤进展恶化而死亡。

综上所述,乐伐替尼对ATC患者具有一定疗效,有望成为治疗ATC的候选药物,但目前应用病例数仍较少,须进一步扩大样本量,以获得更多临床证据。

1.3 安罗替尼

安罗替尼是一种新型多激酶抑制剂,通过抑制VEGFR、PDGFR、RET、c-Kit和FGFR等激酶来抑制肿瘤细胞增殖和血管生成。Ruan等^[16]研究发现,安罗替尼对6种ATC及甲状腺乳头状癌细胞均有一定抑制作用,且动物实验显示安罗替尼可显著抑制小鼠体内移植瘤生长。Gui等^[17]报道了1例67岁ATC患者术后复发后接受信迪利单抗和安罗

替尼联合治疗后肿瘤明显缩小,持续缓解期达18.3个月。以上研究表明,安罗替尼单药或联合治疗可为晚期ATC患者提供一种可行的治疗方式。

1.4 伊马替尼

伊马替尼是一种BCR-ABL激酶、c-Kit受体及PDGFR抑制剂,目前主要应用于慢性髓细胞性白血病及胃肠道间质肿瘤的临床治疗。Ha等^[18]进行了一项伊马替尼治疗晚期ATC患者的Ⅱ期临床试验,纳入8例晚期ATC患者,患者部分缓解率为25%,疾病稳定率为50%,但完全缓解率为0%,疗效与细胞毒性化疗方案相当。因此,单独应用伊马替尼治疗ATC的有效性仍须进一步研究。但有研究发现,伊马替尼联合其他化疗药物可提高肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性^[19-20]。Kim等^[21]发现,多西他赛联合伊马替尼治疗ATC可显著抑制多西他赛诱导核因子激活的B细胞 κ -轻链增强活化,阻断ATC细胞中抗凋亡因子的活化,从而显著促进ATC细胞凋亡。

总之,单独应用伊马替尼的有效性研究仍须进一步扩大样本量,从而获得更可靠的研究结果。在体外实验中,伊马替尼联合其他化疗药物具有协同抗癌作用,但目前无临床试验证实其有效性。

1.5 舒尼替尼

舒尼替尼可作用于PDGFR、VEGFR、c-Kit、FMS样酪氨酸激酶3、RET等多个靶点,减少肿瘤组织血管化,诱导细胞凋亡,从而导致肿瘤萎缩,目前已被批准用于伊马替尼耐药的胃肠道间质瘤、肾癌和胰腺神经内分泌肿瘤的治疗。一项舒尼替尼用于局部晚期或转移性分化型甲状腺癌、转移性ATC及转移性髓样癌患者的Ⅱ期临床试验研究显示,三类患者的客观缓解率分别为22.0%、0%和38.5%,表明舒尼替尼治疗转移性分化型甲状腺癌及转移性髓样癌具有一定疗效,但在转移性ATC中未见明显疗效^[22]。因此,舒尼替尼可能可为治疗转移性分化型甲状腺癌和转移性髓样癌提供一种新的靶向治疗方式,但其治疗ATC的疗效须更多临床试验进一步研究。

1.6 帕唑帕尼

帕唑帕尼通过靶向作用于VEGFR,抑制肿瘤供血的新血管生成。Bible等^[23]对帕唑帕尼治疗晚期ATC患者进行了一项Ⅱ期临床试验,结果显示帕唑帕尼虽然在体外对ATC具有显著的抗肿瘤

作用,但在人体内无明显的抗肿瘤作用。帕唑帕尼可抑制有丝分裂激酶A,增强紫杉醇的细胞毒性作用,从而增强体内外帕唑帕尼/紫杉醇协同抗肿瘤作用^[24]。以上研究表明,单独应用帕唑帕尼治疗ATC可能疗效不佳,联合化疗药物协同治疗可为治疗ATC提供一种新思路。

1.7 阿帕替尼

阿帕替尼是一种VEGFR-2抑制剂,在胃癌、肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中具有抗肿瘤作用^[25-27]。Cheng等^[28]应用阿帕替尼治疗1例93岁女性ATC患者,治疗开始4周后肿块明显缩小,持续应答30周以上,总治疗时间为41周,期间肿瘤无明显进展,但患者最终因肺炎及呼吸衰竭死亡。Feng等^[29]研究发现阿帕替尼的作用机制可能与自噬相关,其通过AKT/mTOR通路下调磷酸化AKT和磷酸化mTOR信号,诱导人ATC细胞自噬和凋亡;阿帕替尼联合自噬抑制剂氯喹可增强其肿瘤抑制作用。综上所述,阿帕替尼有望为ATC患者的治疗提供一种新方法,分子靶向联合自噬抑制剂治疗可为改进原有治疗方式提供方向,使患者获得更有效的治疗。

1.8 凡德他尼

凡德他尼是一种多酪氨酸激酶抑制剂,可抑制RET、EGFR、VEGFR-2、VEGFR-3和VEGFR-1的轻度激活,具有抗血管生成活性。Gule等^[30]研究发现,凡德他尼对ATC细胞生长具有显著抑制作用,其对ATC细胞系Hth83细胞和8505C细胞的抑制率分别为69.3%和66.6%,并在治疗1周后发现原位异种移植瘤血管通透性和血管体积分数显著降低。Ferrari等^[31]研究显示,凡德他尼可显著抑制ATC细胞的增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡,并抑制细胞中EGFR、AKT和胞外信号调节激酶1/2磷酸化,下调细胞周期蛋白D1表达;显著抑制裸鼠体内8505C肿瘤组织的生长、VEGF-A表达以及微血管密度。一项凡德他尼治疗甲状腺髓样癌患者的Ⅱ期临床试验结果显示,凡德他尼可延长甲状腺髓样癌患者的无进展生存期^[32]。尽管目前尚无凡德他尼治疗ATC患者的临床试验报道,但其有望成为治疗ATC的候选靶向药物。

2 mTOR通路抑制剂

mTOR是一种丝氨酸苏氨酸激酶,属于PI3K相关的激酶家族,参与介导生长、营养、能量获取

等来调控细胞增殖、凋亡等^[33]。PI3K/AKT/mTOR是细胞内重要的信号通路,与肿瘤形成、血管生成、胰岛素抵抗、脂肪形成及淋巴细胞活化相关,并在多种癌症及2型糖尿病中表达失调,是目前靶向治疗ATC的研究方向之一^[34-35]。

2.1 雷帕霉素

雷帕霉素是一种新型免疫抑制剂,目前主要应用于器官移植的抗排斥反应及自身免疫性疾病的治疗,在靶向肿瘤药物的研发中取得了很大进展。大多数ATC存在mTOR通路分子异常,Jin等^[36]联合应用促分裂原活化的蛋白激酶抑制剂AZD6244 (ARRY-142886)和mTOR抑制剂雷帕霉素作用于十种分化型甲状腺癌和ATC细胞系,结果显示,应用ADZ6244仅有两种细胞生长抑制率高于60%;应用雷帕霉素有六种细胞系生长抑制率高于60%;联合应用ADZ6244和雷帕霉素,十种细胞系生长抑制率均高于60%。目前对于雷帕霉素治疗ATC的研究仍停留在体外,须进行临床试验证实其确切疗效。

2.2 依维莫司

依维莫司是mTOR通路别构抑制剂,现已获得美国食品药品监督管理局批准。一项依维莫司治疗ATC的临床研究中,入组7例ATC患者,其中1例在18个月几乎完全缓解,但随后疾病出现进展;对该例患者的预处理肿瘤组织、耐药肿瘤组织及血液标本进行测序发现,预处理肿瘤组织中的抑癌基因TSC2包含一个体细胞无义突变,导致TSC2失活,激活mTOR通路^[37]。这一发现可能对揭示靶向药物耐药性机制具有重要意义,同时可为后续治疗提供新的方向。

3 BRAF基因抑制剂

BRAF是Raf激酶家族中的一员,是促分裂原活化的蛋白激酶信号通路中的一种丝氨酸或苏氨酸特异性蛋白激酶,主要调节细胞分裂和存活。BRAF基因突变可见于皮肤黑色素瘤、典型的毛细胞白血病、甲状腺乳头状癌、非小细胞肺癌及约20%的ATC中^[38]。

3.1 达拉非尼联合曲美替尼

BRAF基因抑制剂达拉非尼是一种新型靶向药物,在BRAF^{V600E}阳性ATC患者的治疗中具有明显的抗肿瘤活性,但肿瘤细胞在6~7个月易对其产生耐药性^[39-40]。在一项开放性Ⅱ期临床试验中,

确诊为BRAF^{V600E}突变的16例ATC患者口服达拉非尼和曲美替尼治疗,总有效率为69%,Kaplan-Meier法分析预计缓解持续时间、无进展生存期、总生存期可达12个月的患者比例分别为90%、79%、80%,且患者耐受性良好^[41]。随后有研究报道,6例确诊为BRAF^{V600E}突变的ATC患者在接受达拉非尼和曲美替尼联合治疗后,均可行手术治疗切除肿瘤,术后辅助放化疗,患者6个月和1年的总存活率分别为100%和83%,局部控制率达100%^[42]。以上研究表明,达拉非尼联合曲美替尼治疗BRAF^{V600E}突变ATC患者具有良好的效果,局部区域症状得到控制,患者生存期延长,且具有良好的耐受性,证实了行联合治疗后完全切除肿瘤的可行性,减少了气管切开术的需要。美国NCCN甲状腺癌临床实践指南已推荐达拉非尼及曲美替尼联合治疗用于BRAF^{V600E}阳性ATC患者^[3],美国食品药品监督管理局批准其用于BRAF^{V600E}突变ATC合并局部晚期、不可切除或转移ATC的患者,可能可以作为治疗BRAF^{V600E}突变ATC患者的首选方式,这对ATC治疗研究进展具有重要意义。

3.2 维莫非尼

维莫非尼已被美国食品药品监督管理局批准用于黑色素瘤治疗,是BRAF丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。一例存在纵隔及肺门淋巴结转移的BRAF突变ATC患者在接受手术联合紫杉醇、卡铂治疗无效后,予口服维莫非尼治疗,在第10天时病情迅速好转,于第14天行颈部及上纵隔放射治疗,并于第16天出院继续接受维莫非尼治疗,第38天胸部¹⁸F-FDG PET/CT显示转移性病灶几乎完全清除^[43]。Pilli等^[44]评估了维莫非尼在体内外联合TRAIL诱导ATC细胞凋亡的作用,与对照组相比,维莫非尼在体内外均能够增加TRAIL诱导8505C细胞凋亡能力,导致8505C细胞异种移植瘤生长减慢,可能可以作为TRAIL耐药情况下的补充治疗。以上研究表明,维莫非尼对BRAF突变ATC患者具有一定疗效,并且可能可以作为其他靶向药物耐药情况下的替代治疗,但其耐受性及不良反应有待进一步研究。

4 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是免疫系统中的抑制性通路,具有调节免疫反应的强度及持续性的作用,能抑制T淋巴细胞的功能,维持自身免疫耐受,避免免疫系

统对正常组织造成损伤。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4抑制剂、PD-1及其配体PD-L1抑制剂是目前免疫检查点抑制剂的研究热点,其主要作用机制是通过重新激活T淋巴细胞、特异性杀伤肿瘤细胞来发挥抗肿瘤作用,在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、结肠癌、霍奇金淋巴瘤等多种恶性肿瘤治疗中已取得进展^[45]。

4.1 帕博利珠单抗

PD-1/PD-L1抑制剂是免疫哨点单抗药物,是近年来肿瘤免疫治疗研究的热点之一。PD-1/PD-L1抑制剂通过抑制PD-1/PD-L1通路活化,激活细胞毒性T细胞及其他免疫细胞,从而起到杀伤肿瘤细胞的作用。美国NCCN甲状腺癌临床实践指南提出可应用PD-1/PD-L1抑制剂帕博利珠单抗治疗高肿瘤突变负荷甲状腺癌^[3]。研究表明,ATC组织中PD-L1的表达量显著高于正常甲状腺组织和低分化型甲状腺癌组织,肿瘤突变负荷增加^[46-47],PD-1/PD-L1抑制剂可作为治疗ATC的一种新选择。Aghajani等^[48]对1例*BRAF*基因阴性、IVc期的ATC患者使用帕博利珠单抗治疗,肿瘤出现部分缓解,且外周血中T淋巴细胞、B淋巴细胞及自然杀伤细胞的数量增加,但在治疗8个月后患者因出现脑转移而死亡。Dierks等^[49]采用乐伐替尼联合帕博利珠单抗治疗6例转移性ATC患者,患者中位无进展生存期为16.5个月,4例完全缓解,1例病情稳定,1例病情进展。以上研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂在治疗高肿瘤突变负荷的ATC中显示出良好的效果,但病例数较少,仍须更多临床试验来验证。

4.2 纳武单抗

Kollipara等^[50]报道了1例62岁男性ATC患者,行甲状腺切除术及淋巴结清扫术后出现复发及远处转移,予阿霉素、顺铂及紫杉醇等化疗均无明显疗效,基因测序显示肿瘤组织*BRAF*^{V600E}及PD-1阳性;予维莫非尼联合纳武单抗治疗后肿瘤组织大量消退,继续应用纳武单抗后患者持续20个月影像学及临床完全缓解。

综上所述,基于肿瘤基因测序,应用免疫检查点抑制剂作用于免疫系统通路来杀伤ATC肿瘤细胞,有望为ATC患者免疫治疗提供一种新方式。

此外,免疫检查点抑制剂联合其他靶向药物共同治疗值得进一步研究。

5 其他药物

西妥昔单抗是一种针对EGFR的单克隆抗体,主要与EGFR结合,阻止EGFR与其他配体结合,抑制酪氨酸激酶活性,诱导肿瘤细胞发生死亡,从而发挥抗肿瘤作用。Prichard等^[51]研究了贝伐单抗联合西妥昔单抗治疗裸鼠ATC原位模型的疗效,实验结束时对照组、贝伐单抗组、西妥昔单抗组和联合组的平均肿瘤体积分别为291、213、94和42 mm³,贝伐单抗组、西妥昔单抗组和联合组的微血管密度、增殖细胞核抗原阳性表达均低于对照组,表明西妥昔单抗和贝伐单抗单独或联合治疗均可在ATC体内模型中抑制肿瘤生长和血管生成。Kim等^[52]发现西妥昔单抗联合伊立替康治疗ATC可增强伊立替康的体外抗增殖和促凋亡作用,显著减少淋巴结转移及喉部浸润,降低肿瘤微血管密度,且联合用药在抑制原位ATC异种移植瘤生长方面明显优于阿霉素。目前,西妥昔单抗联合其他药物治疗ATC在体内外实验中均显示疗效良好,但须进一步通过临床试验进行评估。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂可通过诱导终端细胞分化、抑制血管生成、诱导细胞凋亡等方式抑制肿瘤生长。一项I期临床试验中应用efatutazone联合紫杉醇治疗ATC患者,结果表明efatutazone联合紫杉醇安全、耐受性好,具有一定的抗肿瘤活性^[53]。

康布瑞汀磷酸二钠是一种新型血管阻断剂,对ATC细胞系具有抗肿瘤活性,I期临床试验证实了其疗效^[54]。Mooney等^[55]进行了一项II期临床试验,入组26例晚期或转移性ATC患者,以评估康布瑞汀磷酸二钠对ATC的有效性及安全性,结果表明,ATC患者对康布瑞汀磷酸二钠耐受性良好,出现3级毒性9例(35%),出现4级毒性1例(4%);中位生存期为4.7个月,其中34%和23%的患者在6个月和12个月时仍存活;7例患者中位无进展期为12.3个月。一项临床试验表明,卡铂/紫杉醇联合康布瑞汀磷酸二钠未改善ATC患者的总存活率,但ATC患者耐受性良好^[56]。肿瘤细胞的血管生成对肿瘤发生发展具有重要作用,康布瑞汀磷酸二钠靶向ATC血管生成过程,抑制肿瘤血管生成,或许可成为开发新药的方向之一。

6 结 语

ATC具有较强的侵袭性,这是其预后不佳的原因之一,而恶性肿瘤的发生发展涉及多条信号通路,因此针对关键信号通路的关键靶点可作为研究的重点之一。酪氨酸激酶抑制剂乐伐替尼在临床试验中效果良好,可作为治疗ATC的方式,但其耐药性仍为亟须解决的主要问题。单一用药易产生耐药性,作用于不同通路的靶向药物联合使用的疗效优于单一用药,因此联合用药可为今后治疗ATC的可行性及有效性提供一种新思路,可能为克服耐药性提供解决方法。达拉非尼联合曲美替尼对 $BRAF^{V600E}$ 阳性ATC患者治疗有效,但在联合用药时须考虑药物的相互作用、毒副作用、患者耐受性等多种因素。免疫治疗成为近年来治疗恶性肿瘤的研究热点之一,由于有22%~29%的ATC患者存在PD-L1高表达,PD-1/PD-L1抑制剂可能为免疫治疗提供一种潜在的治疗方式。ATC分子靶向治疗研究仍须进一步积累更多的病例,以寻找更有效的治疗方式,发现潜在的耐药机制和不良反应,同时探索ATC的发病机制及有效的生物分子标志物,为新一代靶向药物的开发提供新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] CHINTAKUNTLAWAR A V, FOOTE R L, KASPER-BAUER J L, et al. Diagnosis and management of anaplastic thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2019, 48(1): 269-284.
- [2] SPARTALIS E, ATHANASIADIS D I, CHRYSIKOS D, et al. Histone deacetylase inhibitors and anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(3): 1119-1127.
- [3] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma[EB/OL]. [2021-04-09]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [4] TADESSE F, ASRES G, ABUBEKER A, et al. Spectrum of bcr-abl mutations and treatment outcomes in ethiopian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia[J]. *JCO Glob Oncol*, 2021, 7: 1187-1193.
- [5] RIUDAVETS M, BOSCH-BARRERA J, CABEZÓN-GUTIÉRREZ L, et al. Efficacy of nintedanib plus docetaxel in patients with refractory advanced epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(12): 2560-2567.
- [6] PERRI F, PEZZULLO L, CHIOFALO M G, et al. Targeted therapy: a new hope for thyroid carcinomas[J]. *Crit Rev Oncol Hematology*, 2015, 94(1): 55-63.
- [7] ISHIHARA S, ONODA N, NODA S, et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(5): 1069-1076.
- [8] SAVVIDES P, NAGAIH G, LAVERTU P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 600-604.
- [9] ITO Y, ONODA N, ITO K I, et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1142-1148.
- [10] KIM S Y, KIM S M, CHANG H, et al. Synergistic anticancer activity of sorafenib, paclitaxel, and radiation therapy on anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo[J]. *Head Neck*, 2020, 42(12): 3678-3684.
- [11] YUN H J, KIM H J, KIM J, et al. Synergistic anticancer activity of N-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptanamide, sorafenib, and radiation therapy in patient-derived anaplastic thyroid cancer models[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 536.
- [12] HAO Z, WANG P. Lenvatinib in management of solid tumors[J/OL]. *Oncologist*, 2020, 25(2): e302-e310.
- [13] TAKAHASHI S, KIYOTA N, YAMAZAKI T, et al. A-phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(7): 717-726.
- [14] KIM S Y, KIM S M, KIM J W, et al. Survival with lenvatinib for the treatment of progressive anaplastic thyroid cancer: a single-center, retrospective analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 599.
- [15] BARBARO D, LAPI P, VIACAVA P, et al. Low-intermediate dose of lenvatinib in anaplastic thyroid cancer is highly effective and safe[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(12): e236934.
- [16] RUAN X, SHI X, DONG Q, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer[J]. *Endocrine-Relat Cancer*, 2019, 26(1): 153-164.
- [17] GUI L, LIU S, ZHANG Y, et al. A remarkable and durable response to sintilimab and anlotinib in the first-line treatment of an anaplastic thyroid carcinoma without targetable genomic alterations: a case report[J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14: 2741-2746.
- [18] HA H T, LEE J S, URBA S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2010, 20(9): 975-980.
- [19] PALMBERG E, JOHNSEN J I, PAULSSON J, et al. Metronomic scheduling of imatinib abrogates clonogenicity of neuroblastoma cells and enhances their

- susceptibility to selected chemotherapeutic drugs *in vitro* and *in vivo*[J]. **Int J Cancer**, 2009, 124(5): 1227-1234.
- [20] WESTEKEMPER H, FREISTUEHLER M, ANASTASIOU G, et al. Chemosensitivity of conjunctival melanoma cell lines to single chemotherapeutic agents and combinations[J]. **Br J Ophthalmol**, 2012, 96(4): 591-596.
- [21] KIM E S, MATSUSE M, SAENKO V, et al. Imatinib enhances docetaxel-induced apoptosis through inhibition of nuclear factor- κ B activation in anaplastic thyroid carcinoma cells[J]. **Thyroid**, 2012, 22(7): 717-724.
- [22] RAVAUD A, DE LA FOUCARDIÈRE C, CARON P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study[J]. **Eur J Cancer**, 2017, 76: 110-117.
- [23] BIBLE K C, SUMAN V J, MENEFE E M, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2012, 97(9): 3179-3184.
- [24] ISHAM C R, BOSSOU A R, NEGRON V, et al. Pazopanib enhances paclitaxel-induced mitotic catastrophe in anaplastic thyroid cancer[J]. **Sci Transl Med**, 2013, 5(166): 166ra3.
- [25] WANG L, LI W, LIU Y, et al. Clinical study on the safety, efficacy, and prognosis of molecular targeted drug therapy for advanced gastric cancer[J]. **Am J Transl Res**, 2021, 13(5): 4704-4711.
- [26] LI H, GENG C, ZHAO H, et al. Multicenter phase II study of apatinib single or combination therapy in HER2-negative breast cancer involving chest wall metastasis[J]. **Chin J Cancer Res**, 2021, 33(2): 243-255.
- [27] ZHAO H, YAO W, MIN X, et al. Apatinib plus gefitinib as first-line treatment in advanced egfr-mutant nsccl: the phase III active study (ctong1706)[J]. **J Thoracic Oncol**, 2021, 16(9): 1533-1546.
- [28] CHENG L, JIAO Q, JIN Y, et al. Initial therapy of advanced anaplastic thyroid cancer via targeting VEGFR-2: a case report[J]. **Onco Targets Ther**, 2019, 12: 10495-10500.
- [29] FENG H, CHENG X, KUANG J, et al. Apatinib-induced protective autophagy and apoptosis through the AKT-mTOR pathway in anaplastic thyroid cancer[J]. **Cell Death Dis**, 2018, 9(10): 1030.
- [30] GULE M K, CHEN Y, SANO D, et al. Targeted therapy of VEGFR2 and EGFR significantly inhibits growth of anaplastic thyroid cancer in an orthotopic murine model[J]. **Clin Cancer Res**, 2011, 17(8): 2281-2291.
- [31] FERRARI S M, BOCCI G, DI DESIDERO T, et al. Vandetanib has antineoplastic activity in anaplastic thyroid cancer, *in vitro* and *in vivo*[J]. **Oncol Rep**, 2018, 39(5): 2306-2314.
- [32] BIBLE K C, RYDER M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers[J]. **Nat Rev Clin Oncol**, 2016, 13(7): 403-416.
- [33] MASHAYEKHI-SARDOO H, HOSSEINJANI H. A new application of mTOR inhibitor drugs as potential therapeutic agents for COVID-19[J]. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, 2021, online.
- [34] CORTADA M, LEVANO S, BODMER D. mTOR signaling in the inner ear as potential target to treat hearing loss[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(12): 6368.
- [35] SXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. **Cell**, 2017, 168(6): 960-976.
- [36] JIN N, JIANG T, ROSEN D M, et al. Dual inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase and mammalian target of rapamycin in differentiated and anaplastic thyroid cancer[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2009, 94(10): 4107-4112.
- [37] WAGLE N, GRABINER B C, VAN ALLEN E M, et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer[J]. **N Engl J Med**, 2014, 371(15): 1426-1433.
- [38] BERNOCCHI O, SIRICO M, CORONA S P, et al. Tumor type agnostic therapy carrying braf mutation: case reports and review of literature[J]. **Pharmaceuticals**, 2021, 14(2): 159.
- [39] LIAO Y, GAO Y, CHANG A, et al. Melatonin synergizes BRAF-targeting agent dabrafenib for the treatment of anaplastic thyroid cancer by inhibiting AKT/hTERT signalling[J]. **J Cell Mol Med**, 2020, 24(20): 12119-12130.
- [40] FERRARI S M, ELIA G, RAGUSA F, et al. Novel treatments for anaplastic thyroid carcinoma[J]. **Gland Surg**, 2020, 9(S1): S28-S42.
- [41] SUBBIAH V, KREITMAN R J, WAINBERG Z A, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer[J]. **J Clin Oncol**, 2018, 36(1): 7-13.
- [42] WANG J R, ZAFEREO M E, DADU R, et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF^{V600E}-mutated anaplastic thyroid carcinoma[J]. **Thyroid**, 2019, 29(8): 1036-1043.
- [43] ROSOVE M H, PEDDI P F, GLASPY J A. BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer[J]. **N Engl J Med**, 2013, 368(7): 684-685.
- [44] PILLI T, CANTARA S, MARZOCCHI C, et al. Vemurafenib may overcome TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) resistance in anaplastic thyroid cancer cells[J]. **Endocrine**, 2020, 67(1): 117-123.

- [45] GRECEA M, SORITAU O, DULF D, et al. Potential biomarkers for the efficacy of PD-1-PD-L blockade in cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 5275-5291.
- [46] ADAM P, KIRCHER S, SBIERA I, et al. FGF-receptors and PD-L1 in anaplastic and poorly differentiated thyroid cancer: evaluation of the pre-clinical rationale[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 712107.
- [47] AHN S, KIM T H, KIM S W, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer[J]. *Endocrine-Relat Cancer*, 2017, 24(2): 97-106.
- [48] AGHAJANI M J, COOPER A, MCGUIRE H, et al. Pembrolizumab for anaplastic thyroid cancer: a case study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(12): 1921-1934.
- [49] DIERKS C, SEUFERT J, AUMANN K, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31(7): 1076-1085.
- [50] KOLLIPARA R, SCHNEIDER B, RADOVICH M, et al. Exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1149-1151.
- [51] PRICHARD C N, KIM S, YAZICI Y D, et al. Concurrent cetuximab and bevacizumab therapy in a murine orthotopic model of anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(4): 674-679.
- [52] KIM S, PRICHARD C N, YOUNES M N, et al. Cetuximab and irinotecan interact synergistically to inhibit the growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 600-607.
- [53] SMALLRIDGE R C, COPLAND J A, BROSE M S, et al. Efatutazone, an oral PPAR- γ agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: results of a multicenter phase I trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2392-2400.
- [54] DZIBA J M, MARCINEK R, VENKATARAMAN G, et al. Combretastatin A4 phosphate has primary anti-neoplastic activity against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines and xenograft tumors[J]. *Thyroid*, 2002, 12(12): 1063-1070.
- [55] MOONEY C J, NAGAIAH G, FU P, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome[J]. *Thyroid*, 2009, 19(3): 233-240.
- [56] SOSA J A, ELISEI R, JARZAB B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 232-240.

[本文编辑 余方 刘丽娜]

· 学术动态 ·

张雪、柯越海教授团队揭示蛋白质谷胱甘肽化修饰调控急性肺损伤的新机制

2021年12月7日,浙江大学基础医学院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院张雪、柯越海教授团队在《自然通讯》(*Nature Communications*)杂志在线发表了题为“Oxidative stress-induced FABP5 S-glutathionylation protects against acute lung injury by suppressing inflammation in macrophages”(DOI: 10. 1038/s41467-021-27428-9)的研究论文,阐明了脂肪酸结合蛋白FABP5的谷胱甘肽化通过抑制巨噬细胞炎症缓解急性肺损伤的分子机制。

研究人员发现,急性肺损伤小鼠肺组织中谷氧还蛋白(Grx1)表达量及酶活性显著降低,巨噬细胞中Grx1的缺失可显著缓解急性肺损伤,提示巨噬细胞中蛋白质的谷胱甘肽化在急性肺损伤的进程中发挥重要作用。采用改良的谷胱甘肽化蛋白定量质谱筛选技术,筛选了在氧化应激压力下通过谷胱甘肽化修饰调控巨噬细胞功能的关键蛋白。研究显示,在氧化应激压力下,巨噬细胞中脂肪酸结合蛋白5(FABP5)的谷胱甘肽化修饰显著增强;FABP5 Cys127位点的谷胱甘肽化促进了其与脂肪酸的结合,进而促进其核转位,FABP5携带配体入核后可结合PPAR β/δ 并激活其下游基因转录,从而抑制巨噬细胞炎症,缓解急性肺损伤。该研究阐明了巨噬细胞中Cys127位点谷胱甘肽化的FABP5通过发挥其抗炎功能缓解急性肺损伤的分子机制,为使用氧化还原策略靶向治疗肺损伤提供了新思路。

郭郁仙、刘亚茹博士研究生为论文第一作者。研究获得科技部重点研发计划和国家自然科学基金的资助。